

**ÇEŞİTLİ HASTA ÖRNEKLERİNDEN SOYUTULAN
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE KÖKENLERİNDE
ANTİBİYOTİK DİRENÇ ORANLARI:
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRME (2006-2007)**

ANTIBIOTIC RESISTANCE RATES OF S. PNEUMONIA ISOLATES
RECOVERED FROM VARIOUS CLINICAL SAMPLES: A RETROSPECTIVE
EVALUATION (2006-2007)

Meral COŞKUN ¹ Ayрыз T. GÜNDÜZ ¹ Can BİÇMEN ¹
Güneş ŞENOL ¹ Serir AKTOĞU ÖZKAN ²

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir
¹ Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ² Göğüs Hastalıkları Kliniği

Anahtar sözcükler: Streptococcus pneumoniae, penisilin direnci, antibiyotik duyarlılığı, minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK)

Key words: Streptococcus pneumoniae, penicillin resistance, antibiotic susceptibility, minimal inhibitory concentration (MIC)

ÖZET

Bu çalışmada, 2006 ve 2007 yıllarında, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında soyutulan S. pneumoniae kökenlerinin penisilin ve diğer antibiyotiklere karşı direnç oranları araştırıldı ve retrospektif olarak değerlendirildi.

Kültür sonucu S. pneumoniae olarak saptanan toplam 246 örnek (121 balgam, 95 bronş aspirasyonu, 11 derin trakeal aspirasyonu, 11 plevra, 4 hemokültür, 3 BAL, ve 1 boğaz) değerlendirilme için alındı. Kısaca, her örnek için mikroskopik boyalı inceleme, kültür ve antibiyogram işlemleri yapıldı. Penisilin duyarlılığının değerlendirilmesinde, disk difüzyon yöntemiyle oksasilin duyarlılığı incelendi. Oksasilin dirençli (zon çapı ≤ 19 mm) olan örnekler, penisilin yönünden E-test yöntemiyle MİK değerlerinin saptanması için çalışmaya alındı. Penisilin MİK değerleri ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ olan kökenler duyarlı, $0.12-1.0$ $\mu\text{g/mL}$ olan kökenler orta duyarlı (düşük düzey dirençli) ve ≥ 2.0 $\mu\text{g/mL}$

SUMMARY

In this study, investigation and retrospective evaluation of penicillin and antibiotic resistances against S. pneumoniae strains isolated in the Microbiology Laboratory of İzmir Training and Research Hospital for Chest Diseases in the years 2006 and 2007 was intended.

A total of 246 samples (121 sputum, 95 bronchial aspiration, 11 deep tracheal aspiration, 11 pleural fluids, 4 hemoculture, 3 BAL and 1 throat swab) were taken into the evaluation. Briefly, microscopic evaluation, culture and in vitro antibiotic susceptibility testing were performed for each sample. Initially, oxacillin susceptibility with disc diffusion method was evaluated in giving penicillin susceptibility report. Penicillin resistance of the samples resistant to oxacillin (zone diameter ≤ 19 mm), were analyzed by E-test to investigate the penicillin MIC values. Penicillin MIC values of the isolates which were found as ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$, $0.12-1.0$ $\mu\text{g/mL}$ and ≥ 2.0 $\mu\text{g/mL}$ were accepted

olan kökenler yüksek düzey dirençli olarak kabul edildi.

Toplam 246 *S. pneumoniae* kökeninde disk difüzyon yöntemiyle 138 köken (%56) penisiline duyarlı (oksisilin zon çapı ≥ 20 mm) iken, 108 kökende (%44) oksasilin zon çapı ≤ 19 mm olarak bulundu. MİK değerleri araştırılan toplam 108 kökende, 97 köken (%39.5) orta duyarlı (düşük düzey dirençli) (MİK 0.06- 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$), 11 köken (%4.5) ise yüksek düzey penisilin dirençli (MİK ≥ 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) olarak bulundu. Diğer antibiyotiklere karşı direnç oranları eritromisin, klindamisin, trimetoprim/sulfometksazol, tetrasiklin, kloramfenikol ve kinolonlar için sırasıyla, %35.1, %29.9, %62.0, %20.1, %6.3 ve %11.3 olarak saptandı.

Sonuç olarak, bu verilere göre hastanemizde genel olarak penisilin ve diğer antibiyotiklere direnç oranları literatürde bildirilen direnç oran aralıkları içerisinde saptandı. Ancak, bizim hastanemiz açısından penisiline düşük düzey dirençli kökenlerin artmakta olduğu, yüksek düzey direnç oranında (yak.%4-5) ise anlamlı bir değişme olmadığı görüldü. Penisilin dışındaki antibiyotiklerde ise, hastanemizde soyutulan kökenlerde kinolon direnci (%11.3) diğer çalışmalardan daha yüksek olarak değerlendirildi. Bu bulgulara göre, artan penisilin direnci ve alternatif sağaltımlarda seçilecek ilaçların daha doğru bir şekilde uygulanabilmesi için antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması ve riskli olgularda sağaltım etkinliğinin izlenmesi gerekmektedir.

GİRİŞ

Bilinen bir immün yetmezliği olmayan kişinin toplumdan kazandığı pnömoni, toplum kökenli pnömoni olarak tanımlanmaktadır (1). Toplum kökenli pnömoni etkenleri arasında en sık *S. pneumoniae* olmak üzere *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, anaeroplara ve gram negatif enterik çomaklar bildirilmektedir (1,2). Nazofarinks ve orofarinkste kolonize olan *S. pneumoniae* suşları direkt yayılım yoluyla orta kulak, sinus, trakea, bronş ve akciğer infeksiyonlarına

asusceptible, intermediate sensitive (low level penicillin resistant) and high level penicillin resistant, respectively.

Among 246 *S. pneumoniae* isolates, 138 isolates (56%) were penicillin susceptible (oxacillin zone diameter ≥ 20 mm) whereas; zone diameters of 108 isolates (44%) were found as ≤ 19 mm. Investigating the MIC values of these 108 isolates, 97 (39.5%) were intermediate susceptible (low level resistant), 11 (4.5%) were high level resistant to penicillin. Resistance rates for the other antimicrobials such as erythromycin, clindamycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, tetracycline, chloramphenicol and quinolones were found as 35.1%, 29.9%, 62.0%, 20.1%, 6.3% and 11.3%, respectively.

In conclusion, resistance rates against penicillin and other antibiotics in our hospital were generally evaluated within the ranges of resistance rates previously reported in the literature. However, low level penicillin resistance has been increasing whereas high level resistance rate was seemed to keep the same amount (app.4-5%) previously reported for our hospital. For the antibiotics other than penicillin, quinolone resistance (11.3%) in pneumococci isolated in our hospital was evaluated as higher than the rate previously reported from the other studies in our country. According to these findings and because of increasing penicillin resistance, in vitro antibiotic susceptibility testing and follow-up of antibiotic treatment in patients having risk factors for efficiency are necessary for selecting and application of accurate alternative drugs instead.

neden olmaktadır. Hematojen yayılımla ise, santral sinir sistemi, kalp kapakçıkları, kemikler, eklemler ve peritoneal kavite infeksiyonlarına yol açmaktadır. Son yıllarda, penisiline dirençli pnömokoklar tüm dünyada önem kazanmakta ve beta-laktam antibiyotiklere karşı gelişen dirençten penisilin bağlayan proteinler (PBP) ile beta-laktamazlar sorumlu tutulmaktadır (3-5). Empirik sağaltım seçenekleri penisiline dirençli pnömokok olgularında değişmekte ve bu hastaların sağaltımları ilaç dirençlerinin araştırılmasından

sonra uygun antibiyotik seçimi ile düzenlenmektedir. Penisilin ve diğer antibiyotiklere karşı direnç oranları, bölgesel olarak ve toplumlara göre değişmekte, antibiyotik kullanım özelliklerine ve sosyo-ekonomik koşullara bağlı olarak farklılıklar göstermektedir (2,6-8). Bu çalışmanın amacı, hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çeşitli klinik örneklerden izole edilen *S. pneumoniae* kökenlerinin ilaç direnç oranlarını ortaya koymak ve penisiline dirençli olgularda minimal inhibisyon konsantrasyonlarını inceleyerek bölgemiz için pnömokok sürveyansı ve ileri sağaltım stratejileri için bilgi sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, 2006-2007 yıllarında hastanemiz bakteriyoloji laboratuvarına gönderilen ve farklı hastalardan alınan toplam 246 örnek (121 balgam, 95 bronş aspirasyon, 11 derin trakeal aspirasyon, 11 plevra, 4 hemokültür, 3 BAL, ve 1 boğaz) değerlendirilmeye alındı. Mikroskopik bakı için Gram ve metilen mavisi boyalı preparat hazırlandı. Boyalı preparatta, parçalı çekirdekli lökositlerin yanısıra Gram pozitif boyanmış, mum alevi şeklinde, kapsüllü diplokokların görülmesi *S. pneumoniae* tanısı için anlamlı kabul edildi. Her örnek, %5 koyun kanlı, zenginleştirilmiş çukulatamsı ve eosin metilen blue (EMB) besiyerlerine ekilerek 18-24 saat inkube edildi. Kanlı agarda üreyen alfa-hemolitik, ortası çökük, genelde S tipi (bazen mukoid) görünümde koloniler *S. pneumoniae* identifikasyonu için incelemeye alındı. Streptokok ayrımı için kültürde üreyen kolonilerden Gram boyama ve katalaz testi yapıldı. *S. pneumoniae* ile diğer alfa-hemolitik streptokokların ayrımında ise optokin duyarlılığına bakıldı. Ayrıca, yarı-otomatik bakteri tanımlama kiti (BBL Crystal, BD Biosciences, A.B.D.) ile tür tanımlaması doğrulandı. Gram pozitif kok morfoloji-

sinde, katalaz testi negatif, optokine duyarlı ve bakteri tanımlama kiti ile *S. pneumoniae* olarak tanımlanan kökenler antibiyograma alındı. Her örnek için oksasilin, eritromisin, klindamisin, trimetoprim/sulfometaksazol (SXT), tetrasiklin, kloramfenikol, siprofloksasin, moksifloksasin, levofloksasin içeren antibiyotik diskleri (BBL, BD Biosciences, A.B.D.), 0.5 Mc Farland bulanıklığında bakteri süspansiyonu yayılmış %5 koyun kanlı Mueller-Hinton agar plaklara yerleştirildi. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS) önerilerine göre disk difüzyon yöntemiyle duyarlılık testleri çalışıldı ve değerlendirildi (9). Plaklar %5-10 CO₂'li ortamda bir gece 37°C'de enkübe edildi. Elde edilen inhibisyon zonlarına göre antibiyotik ve oksasilin duyarlılıkları belirlendi. *S. pneumoniae*'nin penisilin duyarlılığını test etmek için 1 µg oksasilin diski kullanıldı. Zon çapı ≤19 mm olan kökenler penisiline orta duyarlı/dirençli kabul edilerek ayrıca MİK değerinin saptanması için E-test (AB BIODISK, İsveç) ile ileri incelemeye alındı. Penisilin MİK değerleri ≤0.06 µg/mL olan kökenler duyarlı, 0.12-1.0 µg/mL olan kökenler orta duyarlı (düşük düzey dirençli) ve ≥2.0 µg/mL olan kökenler yüksek düzey dirençli olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışılan toplam 246 *S. pneumoniae* kökeninde disk difüzyon yöntemiyle 138 köken (%56) penisiline duyarlı (oksisilin zon çapı ≥20 mm) iken, 108 kökende (%44) oksasilin zon çapı ≤19 mm olarak bulunmuş ve MİK değerlerini saptamak için E-test yapılmıştır. MİK değerleri araştırılan toplam 108 kökende, 97 köken (%39.5) orta duyarlı (düşük düzey dirençli)(MİK 0.06-1 µg/mL), 11 köken (%4.5) ise yüksek düzey penisilin dirençli (MİK ≥ 2.0 µg/mL) olarak bulunmuştur. Penisilin direnç oranları Tablo 1'de görülmektedir. Disk difüzyon yöntemiyle saptan-

Tablo 1. Streptococcus pneumoniae kökenlerinde penisilin duyarlılığı.

Penisilin Duyarlılığı*	Sayı	(%)
Duyarlı	138	56
Düşük düzey dirençli	97	39.5
Yüksek düzey dirençli	11	4.5
Toplam	246	100

* CLSI önerilerine göre; oksasilin zon çapı ≥ 20 mm olan kökenler duyarlı, MİK değerleri 0.12-1.0 $\mu\text{g/mL}$ olan kökenler orta duyarlı (düşük düzey dirençli) ve ≥ 2.0 $\mu\text{g/mL}$ olan kökenler yüksek düzey dirençli olarak kabul edildi.

Tablo 2. Streptococcus pneumoniae kökenlerinin antibiyotiklere karşı direnç oranları.

Antibiyotik	Test Sayısı	Duyarlı		Dirençli	
		Sayı	(%)	Sayı	(%)
Eritromisin	222	144	64.9	78	35.1
Klindamisin	177	124	70.1	53	29.9
SXT	203	77	38.0	126	62.0
Tetrasiklin	154	123	70.9	31	20.1
Kloramfenikol	47	44	93.7	3	6.3
Kinolon	288	255	88.7	33	11.3

SXT: Trimetoprim/sulfometaksazol

nan çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranları Tablo 2'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Toplum kökenli pnömoniler, gerek pediatrik gerekse erişkin yaş gruplarında sıklıkla karşılaşılan, yüksek mortalite ve morbidite gösteren enfeksiyonlara yol açan önemli bir halk sağlığı sorunudur. S. pneumoniae ve H. influenzae özellikle toplum kökenli pnömonilerin en önemli bakteriyel etkenleridir (1,2). Toplum kökenli pnömonilerde pnömokoklara bağlı enfeksiyon sıklığı %11-76 oranında bildirilmiştir (1).

Penisilin ve türevleri, uzun yıllar S. pneumoniae enfeksiyonlarının sağaltımında ilk seçenek ilaçlar olarak başarıyla kullanılmışlardır. Penisilin

duyarlılığı azalmış ilk suş 1967 ve yüksek düzey dirençli ilk suş ise 1977 yıllarında bildirilmiştir (10,11). Bu tarihten sonra penisilin direnci tüm dünyada değişen oranlarda giderek arttığı bildirilmeye başlanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda, S. pneumoniae kökenlerinde penisilin direnci yıllara göre artan bir seyir izleyerek %6.7-56.7 olarak bildirilmiştir (12-16). Ülkemizde, 1992 yılında pnömokok direncini bildiren ilk çalışmada, düşük ve yüksek düzey penisilin direnç oranları sırasıyla %26.4 ve %7.3 olarak rapor edilmiştir (17). 1996 yılından itibaren çeşitli çalışmalarda, penisiline karşı direnç oranları genel olarak %19-48.5 arasında, düşük düzey (orta duyarlı) ve yüksek düzey direnç oranları ise sırasıyla, %15-41.5 ve %0-11.5 arasında bildirilmiştir (18-23). Hastanemizde yapılan ve 1999-2001 yıllarını kapsayan bir çalışmada, S. pneumoniae kökenlerinde penisilin direnci %19.2, düşük düzey ve yüksek düzey direnç ise sırasıyla %14.4 ve %4.8 olarak bulunmuştur (24). Bizim çalışmamızda da, penisilin direnci %44.0 olarak bulunmakla birlikte, MİK değerlerine göre düşük ve yüksek düzey direnç oranları %39.5 ve %4.5 olarak saptandı. 2006 ve 2007 yılları değerlendirildiğinde ve hastanemizde yapılan önceki çalışmaya göre, düşük düzey penisilin direncinin arttığı, yüksek düzey penisilin direncinde değişim olmadığı görüldü.

Penisilin ve türevleri dışında birçok antibiyotik grubu S. pneumoniae enfeksiyonlarının sağaltımında kullanılmaktadır. Bu ilaçlar arasında makrolidler, kinolonlar, SXT, klindamisin, kloramfenikol, tetrasiklin, glikopeptidler ve linezolid sıralanabilir. Beta-laktam dışı antibiyotiklere direnç; penisiline dirençli kökenlerde duyarlı olanlara göre daha sık görülmektedir (25,26). Özellikle, makrolidlerin alt solunum yolu enfeksiyonlarında yaygın kullanımı sonucu makrolid direnci de artmaya başlamıştır. Yurtdışında yapılan çalışmalarda

eritromisin direnci bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte %12.2 ve %58.1 arasında rapor edilmiştir (12,15,16). Ülkemiz verilerine göre çeşitli çalışmalarda, eritromisin, ofloksasin, SXT, kloramfenikol oranları sırasıyla %8-37.6, %0-4, %42-64, %3.8-10.3 olarak bildirilmiştir (19,20,22,23,27,28). Bu çalışmada ise eritromisin, kinolon, SXT, kloramfenikol için direnç oranları %35.1, 11.3, 62.0, 6.3 olarak saptanmıştır. 2005-2006 yıllarını kapsayan ve Ankara'dan bildirilen bir çalışmada (28) tetrasiklin ve klindamisin için *S. pneumoniae* kökenlerinde sırasıyla %31.1 ve %23.3 direnç oranları bildirilmiş, bizim çalışmamızda ise bu oranlar %20.1, 29.9 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, penisiline ve özellikle alternatif olarak kullanılacak makrolid türevlerine

karşı giderek artan direnç oranları gerek yurtdışında ve gerekse ülkemizden bildirilmektedir. Bu nedenle, bu ilaçların empirik kullanımında direncin önceki yıllara oranla daha sık görülebileceği, alternatif sağaltım olarak kullanılacak ilaçlar arasında glikopeptidler, özellikle son yıllarda kullanıma giren moksifloksasin, linezolid gibi bazı ilaçların yüksek düzey penisilin direnci saptanan, riskli ve/veya ağır olgularda kullanılması gerektiği bilinmelidir. Bunun yanı sıra, empirik sağaltımla beraber penisilin kullanımının MİK değerleri doğrultusunda ve diğer beta-laktam dışı antibiyotiklerin ise antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre kullanılabilmesi için antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi ve riskli olgularda empirik sağaltımın etkinliğinin izlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Özlü T. Toplum kökenli pnömoniler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1(46):1-12.
- Thornsberry C, Ogilvie P, Kahn J, Mauriz Y. Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996-1997 respiratory season. The Laboratory Investigator Group. Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 29: 249-57.
- Dowson CG, Hutchison A, Brannigan JA et al. Horizontal transfer of penicillin-binding protein genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 8842-6.
- Charpentier E, Toumanen E. Mechanisms of antibiotic resistance and tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. Microb Infect 2000; 2: 1855-64.
- Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev 1995; 8: 557-84.
- Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, Rodloff A. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and the competitive in vitro activity of the ketolide, telithromycin. J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Supl S1): s25-37.
- Schito GC. Is antimicrobial resistance also subject to globalization? Clin Microbiol Infect 2002; 8 (s3): 1-8.
- Hakenbeck R. Beta-lactam resistant *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and evolutionary mechanisms. Chemotherapy 1999; 45: 83-94.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial disc susceptibility tests. Disc diffusion supplemental tables, M100-S13 (M2-A8), 2003. CLSI/NCCLS, Wayne, Pa.
- Hansman D, Bullen MM. Lancet 1967; ii: 264-265. (Dowson CG ve ark.'nın Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86: 8842-46'de yayınlanan "Horizontal transfer of penicillin-binding protein genes in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*." isimli makalesinin 1 nolu kaynağıdır.)
- Jacobs MR, Koornhof HJ, Robins-Browne M et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. N Eng J Med 1978; 299:735-40.
- Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and

- susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study (2000). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45:279-85.
13. Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, Rousse-Delvallez M, Jones RN. Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 2): 81-93.
14. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Active Bacterial Core Surveillance Program of the Emerging Infections Program Network. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Eng J Med* 2000; 343: 1917-24.
15. Doern GV, Brown SD. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in USA: data from PROTEKT US 2000-01. *J Infect* 2004; 48: 56-65.
16. Jones ME, Blosser-Middleton RS, Critchley IA, Karlowky JA, Thornsberry C, Sahm DF. In vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*: a European multicenter study during 2000-2001. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 590-9.
17. Tunçkanat F, Akan O, Gur D, Akalın HE. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* strains. *Mikrobiyol Bul* 1992; 26: 307-13.
18. Gür D, Ozalp M, Sumerkan B, et al. Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: results of a multicentre study in Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 207-211.
19. Gür D, Guciz B, Hascelik G, et al. *Streptococcus pneumoniae* penicillin resistance in Turkey. *J Chemother* 2001; 13: 541-5.
20. Tuncer İ, Arslan U, Fındık D, Ural O. Klinik örneklerden izole edilen *S. pneumoniae* suşlarında artan penisilin direnci ve bazı antibiyotiklere karşı direnç durumu. *ANKEM Derg* 2005; 19: 35-38.
21. Ögünç D, Öngüt D, Saygan MB, Gökay S, Çolak D, Gültekin M. Pnömoni etkeni *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilin duyarlılığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2000; 30:23-25.
22. Yenişehirli G, Sener B. Antibiotic resistance and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from patients at Hacettepe University Medical Faculty. *Mikrobiyol Bul* 2003; 37: 1-11.
23. Sener B, Köseoğlu O, Fişenk I, Haşcelik G, Günalp A. *Streptococcus pneumoniae* strains resistant to macrolide, lincosamide, streptogramin, oxazolidinone and ketolide. *Mikrobiyol Bul* 2002; 36: 125-131.
24. Şenol G, Erer OF, Biçmen C, Aktoğu S. Alt Solunum Yolu İnfeksiyonlarından İzole Edilen *Streptococcus pneumoniae* Suşlarının Penisiline Karşı Direnç Oranları. *Toraks Dergisi* 2001; 2(3): 10-15.
25. Appelbaum PC. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: implications for drug selection. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1613-20.
26. Butler JC, Hoffman J, Cetran MS et al. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States and update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Central Surveillance System. *J Infect Dis* 1996; 174: 986-93.
27. Sener B, Koseoğlu O, Gur D, Bryskier A. Mechanisms of macrolide resistance in clinical pneumococcal isolates in a university hospital, Ankara, Turkey. *J Chemother* 2005; 17: 31-5.
28. Uncu H, Çolakoğlu Ş, Turunç T, Demiroğlu YZ, Arslan H. Kısa Bildiri: *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* klinik izolatlarının tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç oranları. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41: 441-6.

Yazışma Adresi:

Dr. Meral COŞKUN

Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, 35110 Yenişehir / İZMİR

Tel: 0 232 433 33 33 (2276)
